

Een (on)mogelijke opgave

- de bestrijding van infecties op biomaterialen

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de biomateriaal gerelateerde biofilms en infecties aan de Rijksuniversiteit Groningen op dinsdag 8 april 2003 door Dr. Henny C. van der Mei

Foar Heit en Mem

Mijnheer de Rector Magnificus,
Geachte toehoorders,

U zit allen gespannen te wachten op wat komen gaat, voor sommigen is het onbekend en is het hele gebeuren al indrukwekkend. Mijn collegae zullen zich afvragen: wat voor plannen heeft ze voor de toekomst, is het wetenschappelijke gehalte wel hoog genoeg en zijn de plannen wel vernieuwend genoeg. Ik hoop dat ik voor u allen hedenmiddag een begrijpelijke intreerede ga houden, met voldoende wetenschappelijke inhoud. Maar ik ben niet het type wetenschapper wat haar plannen al klaar heeft voor de komende 10 tot 20 jaar. Er zijn wel vage ideeën, maar naar mijn mening moet een wetenschapper soepel op vernieuwingen kunnen inspringen en daarbij past niet een vastomlijnd programma voor 10 tot 20 jaar. Het is bovendien voor een wetenschapper erg moeilijk te voorspellen wat er precies op haar vakgebied gaat gebeuren. Zo had ik bijvoorbeeld niet kunnen voorspellen dat bevochtigingmetingen op tanden bij een proefpersoon zoals we die eind jaren tachtig hebben gedaan en toen in principe hebben afgesloten, tien jaar later weer opgepakt zouden worden. Morgen zou er een collega van het ziekenhuis mijn kamer kunnen binnenstappen met een probleem wat zo verschrikkelijk interessant is en bovendien uitvoerbaar in ons laboratorium dat ik toezeg bij de eerste de beste gelegenheid te zullen starten met het project. Onderzoeksprojecten hebben ook alles te maken met samenwerken en hoewel het vaak lijkt dat er een samenwerkingsverband met een afdeling is, is het meestal met een collega op die afdeling. Als een zittende hoogleraar van een klinische afdeling vertrekt stopt het onderzoek. Soms wordt na verloop van tijd de draad weer opgepakt en soms ook niet, om de simpele reden dat de nieuwe hoogleraar andere interesses heeft. Verder heeft onderzoek doen alles te maken met de beschikbare hoeveelheid geld en personeel. Het is onmogelijk om een voorspelling te doen over het te besteden budget per jaar. Ieder jaar wachten we in spanning af wat de regering gaat besluiten over de bezuinigingen voor het wetenschappelijk onderzoek. Eén ding is zeker: het is ieder jaar minder. Subsidies aanvragen is voor wetenschappers een frustrerende bezigheid, er moet een uitvoerige aanvraag ingediend worden en dan is de kans op honorering vaak kleiner dan 10%. Een ander probleem is dat de aanvraag vaak over een bepaald en meestal populair onderwerp moet gaan. Voor fundamenteel onderzoek, waar ons onderzoek nog altijd voor ruim de helft uit bestaat, is moeilijk financiering te vinden. Het budget,

dat we krijgen van de Faculteit der Medische Wetenschappen, is toereikend voor chemicaliën, onderhoud van de apparatuur en zeer beperkt reizen. Met andere woorden, nieuwe apparatuur moeten we aanvragen bij een fonds of proberen via industriële contracten te verkrijgen. Industriële contracten worden per één of twee jaar afgesloten en zijn zeer gevoelig voor de aandelenmarkt. Plannen voor 10 tot 20 jaar, voor mij is het onmogelijk en ook niet werkbaar, plannen voor morgen, overmorgen tot een jaar, dat ligt zo ongeveer vast, daar werk ik mee.

Een (on)mogelijke opgave – de bestrijding van infecties op biomaterialen

De leeropdracht die ik heb gekregen luidt: “Biomateriaal gerelateerde biofilms en infecties”. Met andere woorden, mijn opdracht komt pas in beeld als het kwaad al is geschied. Het implantaat is al ontworpen, het materiaal is al gekozen, het zit al in de patiënt en de infectie is al aanwezig. Daarom heb ik gekozen voor een dubbele titel want ik denk dat de ene infectie op biomaterialen wel is te bestrijden en de andere niet. Het succes van het bestrijden van een biomateriaal gerelateerde infectie is namelijk afhankelijk van een aantal factoren. Ten eerste is belangrijk: waar zit het biomateriaal, kunnen we er gemakkelijk bij zoals een contactlens, urinewegkatheter of gebitsprothese of is het biomateriaal totaal geïmplantéerd zoals een heup-, vaat-, of borstprothese. Ten tweede is het altijd de vraag hoever de infectie al gevorderd is. Een infectie in een beginstadium is gemakkelijker te bestrijden dan één die al vergevorderd is. Voor velen van u heb ik waarschijnlijk al een aantal onbegrijpelijke woorden gebruikt, ik zal deze nu eerst even toelichten.

Wat is een biomateriaal?

U en ik, we hebben allemaal wel eens met een biomateriaal te maken gehad, al bent u zich er misschien niet van bewust. De meeste van u hebben wel een gevulde kies of misschien zelfs wel een kunstgebit, anders heeft u vast wel eens een hechting in een wond gehad na een operatie of ongelukje of misschien draagt u contactlenzen. De vulling in uw kies, het kunstgebit, de hechtdraad en de contactlenzen zijn allemaal gemaakt van verschillende biomaterialen. Een biomateriaal wordt dan ook vaak omschreven als: “alle niet-lichaamseigen materialen die het menselijke lichaam of lichaamsfuncties op gang houden, wanneer het lichaam dat zelf niet langer kan doen”. Prothesen gemaakt van biomaterialen kunnen in twee klassen ingedeeld worden, namelijk geïmplantéerde, dus volledig van de buitenwereld afgesloten, zoals

de heupprothese, hartklep of botplaat, en prothesen die met de buitenwereld in contact zijn. Dat kan een katheter, pen of schroef zijn welke door de huid naar binnengaat of bijvoorbeeld een contactlens die alleen aan de buitenkant zit.

Wat is een biofilm?

Een biofilm op een biomateriaal is een verzameling bacteriën en/of gisten die samen op een materiaal of beter oppervlak zitten.¹ Bacteriën en gisten zitten het liefst bij elkaar en vormen dan vaak een slijmlaag om zich heen, die dient als een soort lijm zodat ze goed bij elkaar blijven zitten. Een voor u allen bekende biofilm is tandplaque, u heeft allemaal wel eens dat uw tanden niet meer lekker glad aanvoelen, zoals direct na het tandenpoetsen, maar een beetje ruw, het begin van tandplaque vorming. Een ander voorbeeld van een biofilm is de groene laag op een schip die ontstaat als het schip lang in de haven ligt. Sommigen van u weten uit ervaring dat de groene aanslag op het schip alleen te verwijderen is met een hogedrukspuit of hard boenen. Ook tandplaque verwijderen is geen eenvoudige opgave en alleen een tandenborstel is vaak niet genoeg, maar moet aangevuld worden met flosdraad en tandenstokers. Een biofilm is een vrij compact geheel dat moeilijk te doordringen en te verwijderen is. Dit is dan ook één van de redenen waarom een biofilm zo moeilijk te bestrijden is.

Het feit dat een biofilm een compact en moeilijk doordringbaar geheel is, was honderden jaren geleden ook al bekend. Antonie van Leeuwenhoek wist in 1684 al te vertellen dat alleen de bacteriën aan de buitenkant van de tandplaque gedood werden door azijn en dat azijn niet doordrong door de gehele laag. Hij ontdekte dit met de simpele apparatuur die er toen ter beschikking was. U vraagt zich nu waarschijnlijk af: waar zijn we dan nu met al onze kennis, we zijn nog net zover. Zo is er met de kennis die er nu bestaat in 2001 dezelfde bevinding gepubliceerd die Antonie van Leeuwenhoek in 1684 heeft gedaan, alleen dan met veel moderner apparatuur uiteraard. Men ontdekte dat als men tandplaque spoelt met chloorhexidine, een anti-microbieel mondspoelmiddel, alleen de buitenste laag bacteriën gedood wordt en de chloorhexidine niet doordringt in de hele laag tandplaque.²

Biofilms op biomaterialen

Als we nu teruggaan naar de titel van mijn oratie en eerst de mogelijke opgave bekijken, biofilms op biomaterialen die gemakkelijk bestreden kunnen worden. U kunt zich voorstellen dat een biofilm op een kunstgebit, veroorzaakt door de bacteriën in de mondholte, gemakkelijk te verwijderen is door het uit de mond te nemen en grondig te poetsen. Ook contactlenzen kunt u gemakkelijk uitnemen en grondig reinigen met allerlei vloeistoffen die daar speciaal voor ontwikkeld zijn. Mensen met een kunstoer of kunstneus, wat via een kliksysteem aan het hoofd wordt gezet, worden geadviseerd om het dagelijks af te nemen en grondig te reinigen. Deze prothesen zijn allemaal in contact met de buitenwereld waar de bacterie op de loer ligt en zich dagelijks hecht aan deze prothesen of biomaterialen. Het verwijderen van een biofilm op een biomateriaal wordt al iets ingewikkelder als we denken aan een stemprothese. Patiënten met strottenhoofdanker verliezen, door het verwijderen van de tumor, vaak het vermogen om te spreken. Tijdens het verwijderen van de tumor zijn vaak ook de stembanden verwijderd en wordt de luchtpijp rechtstreeks naar buiten geleid. Door een kunststof ventiel, of een zogenaamde stemprothese, te plaatsen tussen de luchtpijp en de slokdarm, kan deze patiënt door het afsluiten van de luchtpijp de lucht dwingen door de stemprothese te gaan en dit geeft dan weer een mogelijkheid tot spraak. Deze stemprothese zit aan de ene kant in de slokdarm in een niet steriele omgeving waar een aantal keren per dag eten en drinken langs komt. Een ideale broedplaats voor bacteriën en gisten, eten en drinken in overvloed en de temperatuur is rond de 35 graden. U begrijpt dat binnen de kortste keren hier een biofilm gaat groeien. Het is een complexe biofilm, deze bestaat uit bacteriën en gisten, die samen een zeer compacte en moeilijk doordringbare biofilm vormen en er voor zorgen dat het mechanisme van de stemprothese niet meer werkt. Nu kan een patiënt met een borsteltje wel iets doen om de prothese schoon te maken, maar uitnemen gaat niet. Bij sommige patiënten, de snelle wisselaars, moet de stemprothese iedere paar weken worden vervangen, terwijl anderen er wel een jaar meedoen. Dat hangt samen met de eetgewoonten en het aantal speekselklieren dat de bestraling heeft overleefd. De vervanging van een stemprothese is niet een grote ingreep en binnen enkele minuten gedaan, dus hier hebben we duidelijk te maken met een mogelijke opgave. Het frequent vervangen van stemprothesen heeft echter als nadeel dat iedere keer als de prothese vervangen wordt de fistel, het gat waar de

prothese inzit, wordt opgerekt. Wat tot gevolg kan hebben dat er lekkage langs de prothese kan plaatsvinden, hiervoor helpt een wisseling niet. Biofilmvorming zullen we op deze plaats in het lichaam nooit kunnen voorkomen, we kunnen wel proberen om de biofilmvorming te vertragen.

Ik zou nu met u graag de onmogelijk of zeer moeilijke opgave wat nader willen bekijken. We nemen als voorbeeld de geïnficeerde heupprothese. Wat te doen als een volledig geïmplantéerd biomateriaal geïnficeerd is? We kunnen niet even grondig borstelen op een geïnficeerde heupprothese. Het enige wat we kunnen doen is de patiënt antibiotica geven en hopen dat de bacteriën in de biofilm gedood worden. Maar als u het zich nog herinnert dan wist Antonie van Leeuwenhoek u in 1684 al te vertellen dat het niet gaat werken als er een dikke biofilm opzit. Betekent dit dat we met een onmogelijke opgave te maken hebben? Enerzijds nee, als de biofilm nog niet zover gevorderd is als deze ontdekt wordt dan is deze nog wel te bestrijden met antibiotica. Anderzijds ja, als we te maken krijgen met een al ver gevorderde biofilm of infectie dan is een antibioticum kuur vaak niet voldoende en zal uiteindelijk een operatie volgen met in de meeste gevallen het verwijderen van de geïnficeerde heupprothese. In het geval van een heupprothese wordt dan de kunstheup uitgenomen en de infectie wordt lokaal behandeld met antibiotica. Als de infectie verdwenen is dan zal er een nieuwe heupprothese geplaatst worden. U denkt nu waarschijnlijk dat is dan toch opgelost? Ja, dat is zo, maar heupprothesen gaan helaas slechts 10 tot hooguit 20 jaar mee. De prothese moet dan vervangen worden omdat deze losraakt of versleten is. Op dit moment kan er slechts tweemaal een heupprothese geplaatst worden bij dezelfde patiënt, zuiver om technische beperkingen.

Het ontstaan van een biofilm op een biomateriaal

Eén van de schaduwzijden van een biomateriaal is dat het bacteriën en/of gisten aantrekt, u kunt dit vergelijken met een magneet die ijzerdeeltjes aantrekt. Het infectiepercentage verschilt nogal per prothese en is afhankelijk van de functie die de prothese heeft. Zo raakt een urinewegkatheter altijd geïnficeerd na drie à vier weken, dit is normaal gesproken niet een groot probleem want veel urinewegkatheters worden slechts een aantal dagen gebruikt bijvoorbeeld na een operatie. Maar er zijn ook patiënten in verzorgingstehuizen die een urinewegkatheter meestal langer gebruiken: het is dus daar wel een groot probleem. Heupprothesen

en hartkleppen raken in 2-4% van de gevallen geïnfecteerd en intraoculaire lenzen slechts in 0,1% van de gevallen.

Hoe ontstaat nu een biofilm?³ Op het moment dat een biomateriaal in het lichaam wordt gebracht, wordt het direct gecoat met een conditioning film, een bedekkende laag van eiwitten, suikers en andere kleine moleculen. Deze bedekkende laag kan afkomstig zijn van verschillende vloeistoffen zoals speeksel als het een biomateriaal in de mond of keelholte betreft, bloed of plasma als het een biomateriaal elders in het lichaam betreft. Nadat het biomateriaal gecoat is komen de eerste micro-organismen op het materiaal als ze in de buurt zijn en anders komen eerst de epitheelcellen. Tony Gristina⁴ heeft dit in 1987 omschreven als “the race for the surface”, wie komt er het eerst op het oppervlak. Wanneer de cellen als eerste hechten dan is er niets aan de hand, want deze cellen bieden een natuurlijke bescherming tegen bacteriële hechting. Als bacteriën als eerste hechten hebben de cellen geen kans meer, het biomateriaal is al bezet en er ontstaat een infectie.

Ieder mens loopt dagelijks infecties op. Als we onze tanden poetsen, ontstaan er beschadigingen in het tandvlees waardoor bacteriën in de bloedbaan komen. Dat we daar niets van merken komt omdat het lichaam, ons immuunsysteem, die binnendringers snel weer opruimt. Bij iemand met een biomateriaal in het lichaam gebeurt dat niet altijd automatisch. De bacteriën komen via bloedbaan en weefselvocht ook langs het biomateriaal en merken dat ze daar niet worden aangevallen omdat er geen menselijke cellen zitten die in de tegenaanval gaan. Als de bacteriën zich er eenmaal hebben genesteld, gaan ze zich vermenigvuldigen en vormen een beschermende slijmlaag met weer nieuwe bacteriën, een biofilm. Het immuunsysteem kan bacteriën in een vloeistof zoals speeksel en bloed vrij gemakkelijk opruimen, maar voor gehechte bacteriën, die enerzijds beschermd worden door de slijmlaag en anderzijds door het biomateriaal, is dit veel moeilijker en is het immuunsysteem niet in staat om deze op te ruimen.

In het geval van een urinewegkatheter, die binnen en buiten het lichaam zit, kunnen de bacteriën van buiten naar binnen kruipen via de katheter. Dit gebeurt in alle gevallen en is niet te voorkomen.

Ook tijdens een operatie kan een patiënt een infectie oplopen. Op het moment dat de chirurg de eerste snede in de huid zet is de natuurlijke bescherming verdwenen, bacteriën kunnen naar binnen, waar ze anders door de huid worden tegengehouden. Dit is te vergelijken met het hek om een weiland, als dat

weggebroken wordt dan kunnen de schapen de wijde wereld in trekken. Onze huid en alle bedekkende weefsels in het lichaam houden de bacteriën tegen, een probleem ontstaat als de bedekkende weefsellaag kapot gaat of tijdens een operatie kapot gemaakt wordt. Het is dan ook erg belangrijk dat de oppervlakken van het implantaat oftewel het ingebrachte biomateriaal en alle omliggende weefsels vrij zijn van bacteriën op het moment dat de wond gesloten wordt. Ingesloten bacteriën kunnen gemakkelijk een infectie veroorzaken. In de operatiekamer worden natuurlijk veel voorzorgsmaatregelen genomen om een infectie tijdens een operatie te voorkomen; toch kan het gebeuren dat het instrumentarium is geïnfecteerd, er een gaatje in de handschoen van de chirurg komt, de verbandmiddelen of gebruikte vloeistoffen niet steriel zijn. Op dit moment loopt er een onderzoek naar het infectiepercentage op het instrumentarium dat gebruikt wordt bij een orthopedische ingreep. Het blijkt dat 30% van het gebruikte instrumentarium geïnfecteerd raakt tijdens de ingreep. De patiënten worden nu gevolgd om te kijken of deze patiënten ook frequenter een infectie oplopen dan patiënten waarbij het instrumentarium niet geïnfecteerd raakte. Is het antwoord ja, dan moeten deze patiënten misschien direct antibiotica krijgen en moeten we voortaan instrumenten standaard onderzoeken bij operaties waarbij een volledig geïmplanteerd biomateriaal is betrokken. Al deze infecties zijn niet ernstig als we met gezonde mensen te maken hebben. Het probleem is dat de patiënten die geopereerd worden niet gezond zijn, anders lagen ze daar niet. Zo was enkele jaren geleden een ingegroeide teennagel, die een infectie tot gevolg had, de oorzaak van het overlijden van een oncologie patiënt met een verlengbare endoprothese. Patiënten die kanker hebben worden vaak bestraald en/of met een chemokuur behandeld. De bestraling en chemokuur tasten het immuunsysteem aan, de natuurlijke afweer. Als deze patiënten een biomateriaal in hun lichaam hebben en een infectie krijgen is het vaak levensbedreigend.

Het bestrijden van een biofilm gerelateerde infectie

Biofilms of infecties op biomaterialen komen voor sinds de toepassing van biomaterialen in het menselijk lichaam. De vraag is nu: hoe kunnen we deze infecties op biomaterialen bestrijden? Voordat antibiotica ontdekt waren werden infecties onder andere bestreden met probiotica en de faagtherapie.

Probiotica zijn levende micro-organismen die als ze ingenomen worden in een bepaalde hoeveelheid, een positief effect hebben op de gezondheid van mens of

dier.⁵ Probiotica werden al gebruikt in de 19^{de} eeuw. Zo was de Russische wetenschapper Metchnikoff (1845-1916) de eerste persoon die attendeerde op het gezondheidseffect van zure melk, onze huidige yoghurt of kwark. Hij merkte op dat sommige mensen in Bulgaarse dorpen, die veel zure melk aten, langer leefden. Metchnikoff deed veel experimenten met darmbacteriën en suggereerde dat melkzuurbacteriën goed waren voor het menselijk spijsverteringskanaal en de levensduur van de mens. Lactobacillen in melk werden verder gebruikt om diarree en constipatie te behandelen en om candida infecties tegen te gaan in het spijsverteringskanaal. Helaas nam de belangstelling af nadat wetenschappers hadden geprobeerd de bacteriën in een pil te stoppen en dat werkte niet.

Het is jammer dat probiotica meestal alleen voor darmproblemen worden gebruikt. Ik denk dat we probiotica voor veel meer doeleinden kunnen gebruiken. Als voorbeeld wil ik hier noemen het effect van karnemelk op de biofilm op een stemprothese in een laboratorium experiment.⁶ De biofilm werd verdreven door de karnemelk en geremd in het opnieuw uitgroeien tot een biofilm. In karnemelk zit de bacterie *Lactococcus lactis* die dit effect mede veroorzaakt zoals wij in een vervolg onderzoek hebben waargenomen.⁷ Dit zou voor patiënten die frequent de stemprothese moeten wisselen kunnen betekenen dat ze bijvoorbeeld slechts eens per zes weken in plaats van eens per twee weken naar het ziekenhuis moeten als ze karnemelk zouden drinken. Dit is voor de patiënt plezierig, de fistel wordt niet extra uitgerekt door de vele wisselingen en de medische kosten worden enorm gedrukt. Op dit moment loopt er een karnemelkonderzoek in patiënten.

Uit onderzoek betreffende urinewegkatheters blijkt dat lactobacillen de groei van een biofilm in een urinewegkatheter kunnen remmen.⁸ Als we in staat zouden zijn om een urinewegkatheter te bedekken met een laag lactobacillen, dan zou dit in verzorgingstehuizen waar de urinewegkatheters lange tijd in de patiënt verblijven wel eens een oplossing kunnen zijn om infecties te voorkomen.

Félix d'Herelle (1873-1949) ontdekte de bacterievirussen of bacteriofagen, letterlijk bacterie-eters.⁹ Hij injecteerde bacteriofagen bij patiënten om infecties te bestrijden. De therapie werkte wel als er maar snel genoeg na de infectie gestart werd. Het gebruik van bacteriofagen voor biofilm gerelateerde infecties zal moeilijk zijn. De fagen zullen dan eerst door de slijmlaag heen moeten voordat ze de bacteriën bereiken, dat zal de receptoren van de bacteriofagen niet lukken. De bacteriofagen moeten namelijk echt contact maken met de bacterie om het DNA aan

de bacterie door te geven en vervolgens de bacterie te vernietigen. Het probleem is dat de bacteriofagen eigenlijk al aanwezig moeten zijn op het moment van besmetting en dat is zo goed als onmogelijk. Wat wel een mogelijkheid zou zijn is het enzym dat de faag produceert en de bacterie aan de binnenkant oplost, biotechnologisch te produceren en te gebruiken om bacteriën uiteen te laten vallen. Deze enzymen lijken geschikt om bacteriële infecties te bestrijden. De suggestieve naam voor deze nieuwe hulpmiddelen luidt 'enzybiotics'.

Antibiotica zijn de meest gebruikte middelen om een biofilm gerelateerde infectie te bestrijden op een geïmplanteerde prothese. Toen Alexander Fleming in 1929 penicilline ontdekte was het op dat moment helaas instabiel en niet mogelijk om in productie te brengen. Het duurde tot de Tweede Wereldoorlog voordat een stabiel product op de markt werd gebracht. De probiotica en de faagtherapie werden verdrongen door het veel betere antibioticum. De ontdekking van antibioticum heeft veel veranderd in de wereld. Zonder antibioticum was het leven zwaar en kort, veel mensen stierven op jonge leeftijd aan een infectie ziekte. Binnen sommige culturen kregen zelfs baby's geen naam voor hun eerste verjaardag, want de meeste haalden dit niet.

Resistentie tegen antibiotica

Eén van de huidige grote problemen van antibiotica is dat er tegenwoordig veel resistente bacteriën bestaan en dagelijks bijkomen. Het is erg moeilijk om de exacte oorzaak aan te wijzen voor het ontstaan van resistente bacterie stammen. Het overmatige gebruik van antibiotica is er één. Als we het antibiotica gebruik in Europa bekijken dan blijken er grote verschillen te bestaan.¹⁰ Het antibiotica gebruik in Nederland is zeer terughoudend en het laagst in Europa. Er zit een factor vier tussen de koploper Frankrijk en de hekkensluiter Nederland.

Bacteriën zijn zich gaan wapenen tegen antibiotica. Iedere keer dat een bacterie blootgesteld wordt aan antibiotica worden ze gestimuleerd zich te wapenen zodat ze resistent zijn en dus kunnen overleven. Er treden veranderingen op in de celwand zodat een antibioticum de bacterie niet meer kan binnenvallen. Bovendien, resistente genen van de ene bacterie kunnen gemakkelijk doorgegeven worden aan een andere bacterie van dezelfde of een andere soort. Een onschadelijke bacterie met een resistent gen kan het zo doorgeven aan een ziekteverwekkende bacterie, die dan resistent wordt.

Hoe groot is het resistentie probleem? Sommige *Staphylococcus aureus* stammen, dit zijn veel voorkomende bacteriën bij biomateriaal gerelateerde infecties, zijn resistent tegen alle antibiotica en kunnen dus niet meer bestreden worden. Als we naar tuberculose kijken, een ziekte die lange tijd nagenoeg uitgebannen was dan zijn er nu soorten bekend die resistent zijn tegen de huidige antibiotica en dus niet meer te bestrijden. Het probleem is dat veel mensen denken, ach ik neem even een antibioticum kuurtje als ze bijvoorbeeld verkouden zijn. Meestal hebben ze te maken met een virus infectie en helpt antibioticum niet eens. Om resistentie te voorkomen zullen we minder antibiotica moeten gaan gebruiken maar ook de antibioticumkuur afmaken als we het wel nodig hebben. Het probleem is dat als we ons weer helemaal gezond voelen we niet meer de noodzaak van het afmaken van de kuur zien. De gedeeltelijk resistente bacteriën zullen zich gaan vermenigvuldigen en hebben bij de volgende kuur een grote voorsprong. Maakt u de kuur wel af, dan bestaat er grote kans dat deze gedeeltelijk resistente bacteriën het niet overleven.

Het antibioticum gebruik moet dus beperkt worden, ook in ziekenhuizen die een grote bron van resistente bacteriën zijn vanwege de simpele reden dat er veel antibiotica gebruikt worden. Zo wordt er vaak te gemakkelijk besloten om voor een operatie als voorzorgsmaatregel maar vast antibiotica toe te dienen aan een patiënt. Het zou beter zijn om alleen voor de risicovolle operaties antibiotica voor te schrijven. Snelle verspreiding van resistente bacteriën over de wereld wordt uiteraard mede veroorzaakt door het transport van tegenwoordig zoals trein- en vliegverkeer.

Hoe moet een biomateriaal gerelateerde infectie nu dan bestreden worden? De probiotica zijn niet geschikt voor alle infecties, de faagtherapie werkt alleen maar als we er zeer snel bij zijn en antibiotica gebruik moet zoveel mogelijk beperkt worden. Dit biedt wel een zeer somber toekomst perspectief, is het bestrijden van een biomateriaal gerelateerde infectie dan misschien toch een onmogelijke opgave? In het vervolg van mijn rede wil ik een aantal ideeën lanceren die hoop voor de toekomst bieden.

Infectie bestrijding in de toekomst

Het is in eerste instantie belangrijk om een infectie te voorkomen, logisch zult u zeggen, dat doen we toch al? Ik denk dat daar nog wel wat aan te verbeteren valt. De preventie moet vooral toegepast worden op plaatsen waar het tot nut kan dienen.

Dus in het ziekenhuis, de klinische praktijk, in een operatiekamer waar een implantaat ingezet wordt zou een uiterste hygiëne, infectiepreventie, moeten gelden. Operatiekamers hebben een speciaal luchtfilter systeem, zodat nagenoeg alle bacteriën die in de lucht zitten er uitgefilterd worden. Er is een luchtkolom waar de patiënt in ligt, maar het zou beter zijn als de luchtkolom groter wordt zodat ook het operatieteam en het instrumentarium zich in de luchtkolom bevinden. Operatiekamers aanpassen is erg kostbaar, maar een patiënt met een geïnfecteerde heupprothese kost ook € 54.000. Jaarlijks worden er 80 revisie operaties voor heupprothesen uitgevoerd. Als het verbouwen van een operatiekamer zou betekenen dat er vijf minder geïnfecteerde heupprothesen per jaar zouden zijn, dan zijn de verbouwkosten binnen een jaar terugverdiend.

De steriele heup-, knie- en vaatprothese zouden zo dicht mogelijk bij de patiënt uit de steriele verpakking gehaald moeten worden en dan direct in de patiënt geplaatst. Er zou op de operatiekamers een ijzeren discipline moeten gelden, mondkapjes horen voor de mond en niet ergens halverwege, deuren die gesloten moeten blijven, moeten niet geopend worden zoals met grote regelmaat gebeurd tijdens operaties. Het aantal personen dat nodig is voor een operatie zou tot een minimum beperkt moeten blijven, de mensen in de operatiekamer zouden zo weinig mogelijk heen en weer moeten lopen zodat luchtbewegingen beperkt blijven. Misschien is opereren via robotarmen wel de oplossing om infecties te beperken.

Hoe zouden we aan preventie kunnen werken?

Wie van u heeft tijdens deze rede, omdat het niet te volgen is of niet interessant, al eens aan zijn neus zitten peuteren, in zijn oor zitten pulken of had plotseling jeuk op zijn hoofd en moest dus even in zijn haar krabben? U hoeft niet te antwoorden op deze vraag en misschien heeft u het nog niet gedaan omdat u in een vreemde omgeving bent, maar de meeste van u zullen het ongetwijfeld wel eens doen. Wie van u wast altijd zijn handen nadat u in uw neus heeft zitten peuteren, in uw oor heeft zitten pulken of in uw haar heeft zitten krabben? Wie van u wast altijd zijn handen na een toiletbezoek? Het zal u niet verbazen dat hier onderzoeken naar worden gedaan. Het is gebleken uit een onderzoek in de Verenigde Staten dat 95% van de mensen zegt de handen te wassen na een bezoek in een openbare toilet, het bleek dat in de praktijk slechts 67% van de mensen het ook daadwerkelijk deed. Artsen, verplegend personeel en patiënten zijn ook mensen en vertonen eenzelfde gedrag. Daarom zou

de arts of ander verzorgend personeel na elke behandeling handen moeten wassen, of met alcohol of steriliem schoonmaken. Een arts op ronde in het ziekenhuis kan gemakkelijk via besmette handen bacteriën van de ene patiënt overbrengen naar de andere patiënt. U zult denken: een ziekenhuis is een grote organisatie en dus is dit niet uitvoerbaar. Maar in een ziekenhuis komen veel infecties voor en dit zou wel eens een werkende preventieve maatregel kunnen zijn. Uit een onderzoek van preventie van ziekenhuisinfecties door Surveillance¹¹ is gebleken dat 27% van de patiënten op de intensive care afdelingen in Nederland een ziekenhuisinfectie oplopen. Hier liggen ernstig zieke patiënten die een intensieve verzorging krijgen met katheters en sondes die door de huid het lichaam in gaan, wat betekent dat ze met veel handelingen door artsen en verplegend personeel te maken hebben en iedere handeling houdt een risico in. Een oplossing voor dit probleem zou kunnen zijn dat de patiënt bij iedere handeling door een arts of verplegend personeel, maar ook aan het bezoek zou vragen: “Heeft u uw handen wel gewassen?”

Modificatie van biomaterialen

In ons laboratorium proberen wij het oppervlak van bestaande biomaterialen, waarvan de implantaten gemaakt zijn, te veranderen zodat het minder aantrekkelijk wordt voor bacteriën om erop te gaan zitten.

Een mogelijkheid om het oppervlak van biomaterialen te veranderen is het te coaten. Zo kan bijvoorbeeld IgA, een stof die in afweercellen van het menselijk lichaam zit en bacteriën aanvalt, direct op het biomateriaal worden aangebracht of bijvoorbeeld in een gellaag zodat het langzaam naar buiten lekt. De prothese zou de eerste tijd, waarin de meeste infecties optreden, beschermd zijn. De gellaag zou ook met antibiotica gevuld kunnen worden, waardoor er zeer lokaal en zeer tijdelijk een hoge antibioticum concentratie zou zijn op de plaats waar een prothese is geïmplant. Er is ook een coating¹² ontwikkeld die een materiaal anti-microbieel maakt, doordat het gaatjes in de celwand van bacteriën prikt. Bacteriën die hechten op het materiaal gaan dood. In de Verenigde Staten is een spray met deze stof ontwikkeld die overal op aangebracht kan worden en bacteriën direct doodt als ze ermee in aanraking komen. Het zou bijvoorbeeld op chirurgisch gereedschap aangebracht kunnen worden. Het stofje heeft als groot voordeel dat het geen resistentie bij bacteriën kan opwekken omdat het vast zit op het oppervlak en daardoor blijft de concentratie steeds hoog. Wij hebben in ons eigen laboratorium

gezien dat met een zelfde soort coating 75-100% van de bacteriën na verloop van tijd dood gaan. Ook in ratten experimenten bleken slechts 12% van de behandelde biomaterialen geïnfecteerd te raken, terwijl 88% van het onbehandelde materiaal geïnfecteerd raakte.¹³

Sinds kort wordt er aan een geheel nieuwe coating gewerkt, de zogenaamde borstels, gemaakt door polyethyleenoxide moleculen aan een oppervlak te koppelen. Tot nu toe zijn in een laboratorium opstelling een aantal klinisch geïsoleerde stammen getest en er blijken reducties van meer dan 99% te zijn in de aanhechting en dat ziet er zeer hoopvol uit. Op het moment dat het ons lukt om deze borstels op verschillende biomaterialen vast te zetten en ze stabiel blijven in het menselijk lichaam, zijn er vele klinische toepassingen te bedenken. Er is al veel interesse voor deze toepassing vanuit de kliniek, toch zal het nog een aantal jaren duren voordat we zover zijn dat het in een patiënt geprobeerd kan worden.

Een biomateriaal zou ook superglad gemaakt kunnen worden. Bacteriën hebben dan geen grip en glijden als het ware van het oppervlak af. Dit is niet een gemakkelijke opgave want de begrenzing is het polijsten van het materiaal of de mal waarin het gemaakt wordt.

Eén oplossing is niet voldoende om biomateriaal gerelateerde biofilms te bestrijden

Naast de preventieve maatregelen zullen we een combinatie van oplossingen moeten toepassen. Zo zou bijvoorbeeld een stemprothese gecoat kunnen worden zodat bacteriën en gisten minder goed hechten en tevens zou men de patiënt kunnen adviseren om karnemelk te drinken. Ook zou er eens per week een slijmoplossend middel gebruikt kunnen worden zodat de eventuele bacteriën, die gehecht zijn en zijn gaan groeien tot een biofilm, uit elkaar vallen.

Met behulp van luchtballen zijn bacteriën goed van oppervlakken te verwijderen hebben we in laboratorium proeven gezien.¹⁴ Op dit moment werken we aan een model om buikvliesontstekingen beter te kunnen bestrijden met behulp van luchtballen in de wasvloeistof. Nooit zullen we 100% van de infectie weg kunnen halen, maar hopelijk meer dan met een spoeling zonder luchtballen. Luchtballspoelingen kunnen op meerdere geïnfecteerde plaatsen in het lichaam toegepast worden. Een geïnfecteerde knieprothese zou hiermee behandeld kunnen worden, maar ook andere prothesen die met een endoscoop zijn te bereiken. Als de

biofilm grotendeels is verwijderd en er alleen nog verspreide bacteriën aanwezig zijn dan is een antibioticum behandeling voldoende om de laatste bacteriën op te ruimen. Dat luchtbelletjes zeer effectief kunnen zijn laat een tandenborstel die kleine luchtbelletjes voortbrengt zien. Zelfs zonder het oppervlak aan te raken verwijdert deze borstel de meeste bacteriën van het tandoppervlak.

Pennen en schroeven die uit het lichaam steken raken snel geïnfecteerd, elektrische velden kunnen een groot percentage van deze bacteriën verwijderen, samen met antibiotica zou het wel eens perfect kunnen zijn. Verder zouden antibiotica in combinatie met de faagtherapie gebruikt kunnen worden; antibiotica starten het doden van de biofilm en de fagen eten de laatste restjes op. Antibiotica dringen beter door in biofilms met behulp van geluidsgolven, het zogenaamde bio-akoetische effect, ook dit zou hier en daar op prothesen toegepast kunnen worden. U ziet uit deze voorbeelden dat ik het antibioticum gebruik tot een effectievere behandeling wil proberen te maken.

Multidisciplinair

Biomaterialen spelen een steeds belangrijker rol in de geneeskunde. Een ziekenhuis zou in elkaar storten zonder biomaterialen. Opvallend genoeg is er tegelijk geen enkele aandacht voor biomaterialen tijdens de opleiding. De redenatie is dat de gemiddelde huisarts er toch niet veel mee van doen heeft. Bij problemen stuurt hij dergelijke patiënten door naar de specialist. Maar ook in de specialistenopleiding maakt men er vaak geen plaats voor. Toch zie je op de afdeling Orthopedie waar een aantal mensen is gepromoveerd op biomaterialen in heupprothesen, dat het infectiepercentage bij heupoperaties sterk is afgenomen. Omdat ze zich beter bewust zijn van de eigenschappen van biomaterialen, gaan ze schoner opereren.

Biomateriaal gerelateerde biofilms en infecties is een opdracht voor een multidisciplinaire groep. Als microbioloog kan ik dit niet alleen maar zal moeten samenwerken met clinici, fysici, polymeerchemici, materiaaldeskundigen, ontwerpers en celbiologen. Eén van de problemen van een multidisciplinaire groep is dat de onderzoekers elkaar niet verstaan, ze spreken allemaal een andere taal. De clinici gebruiken allerlei medische termen, de fysici fysische termen en ga zo maar door. Dit probleem moet altijd eerst opgelost worden. Ik zie hier een grote taak voor het interfacultaire instituut Levenswetenschappen. Studenten worden tijdens hun opleiding al geconfronteerd met het feit dat verschillende disciplines nodig zijn voor

de technologie in de kliniek. Het zou goed zijn als medicijn studenten ook een masterdegree binnen de opleiding Levenswetenschappen zouden kunnen krijgen. Studenten van verschillende disciplines zouden dan samen aan een afstudeerproject kunnen werken en in een vroeg stadium leren om met elkaar te communiceren. Dit heeft als voordeel dat ze die hindernis niet meer hoeven te nemen als ze later in de praktijk beginnen. Iets waar wij als wetenschappers vanuit de prekliniek nog wel eens tegen aanlopen.

Bestaan er nog wel biomaterialen in toekomst?

Als we de kranten tegenwoordig lezen dan hoeven we over tien jaar helemaal geen biomaterialen meer te gebruiken. Stamcellen uit embryo's kunnen gebruikt worden om alle organen en weefsels te laten groeien. U herinnert zich vast nog wel het oor op de rug van de muis van enkele jaren geleden en tegenwoordig is het mogelijk om cellen die kloppen als een hart te laten groeien.¹⁵ Ik denk niet dat tissue engineering biomaterialen volledig zal vervangen in de toekomst, er zullen altijd traumagevallen blijven waar tijdelijk een biomateriaal in zal moeten en er zullen altijd patiënten blijven die niet geholpen kunnen worden met stamcellen. En mocht het zo zijn dat mijn beroep wel eentje is van een uitstervend ras dan zal er een ander beroep ontstaan, namelijk geïnfecteerde neo-organen.

Beter met biomaterialen?

Velen van u hebben waarschijnlijk wel het één of andere biomateriaal, zo weet ik dat er een aantal gasten met een heupprothese, kunstbotje, vaatprothese en contactlenzen in het publiek zitten en ik vergeet vast en zeker nog een heleboel. Ik kan me voorstellen dat een aantal van u denkt: was ik vanmiddag maar niet gekomen, had ik dit allemaal maar niet geweten. Is het nu zo dat u continu in angst moet leven dat u een infectie krijgt? Nee, dat hoeft u niet, het infectiepercentage is hooguit een paar procent, dus de kans dat u een infectie oploopt is niet groot. Bovendien moet u daarnaast ook bedenken hoe u zich zou voelen als u die heupprothese niet had gehad en of u nog wel geleefd zou hebben als die vaatprothese niet was geplaatst. Met andere woorden: u moet zich afvragen is de kwaliteit van mijn leven verbeterd sinds ik een heup-, vaat- of ander prothese heb. Zo

moet u dus altijd de dingen tegen elkaar afwegen en mijn conclusie is dan ook dat we zeker beter af zijn met biomaterialen, ondanks de infecties.

Tot slot

Iedereen die de afgelopen 21 jaar samen met mij onderzoek heeft gedaan, heeft een aandeel in het feit dat ik hier hedenmiddag voor u mag staan. Ik zou eigenlijk iedereen persoonlijk moeten bedanken en bij naam noemen, maar dat zou een te lange lijst worden want ik heb maar liefst 194 medeauteurs op de gepubliceerde artikelen geteld. Ik zou gewoon willen zeggen, bedankt allemaal. Alle collegae van de Discipline groep Biomaterialen, alle oud collegae van de Materia Technica en Orale Biologie wil ik bedanken voor de prettige samenwerking. Toch ontkom ik er niet aan om een paar mensen bij naam te noemen. Ten eerste mijn ouders, zij hebben aan de basis gestaan van mijn wetenschappelijke carrière door mijn studie te betalen en mij altijd te stimuleren om door te gaan, Heit en Mem bedankt. Inmiddels is het alweer ruim vier jaar geleden dat jij hier stond Henk Busscher. Ik had toen niet kunnen dromen dat ik hier ooit zou staan. Ik wil je bedanken voor het feit dat je altijd in mij geloofd hebt, toen ik analiste was, toen ik wilde promoveren en ook na die tijd. Ik hoop dat voor ons nog lang mag gelden dat één plus één drie is, Henk bedankt.

De Faculteit der Medische Wetenschappen en het College van Bestuur van onze Universiteit wil ik graag bedanken voor het vertrouwen dat ze in mij gesteld hebben door mij in deze leerstoel aan te stellen. Ik zal mijn uiterste best doen om in dit multidisciplinaire onderzoek de neuzen allemaal dezelfde kant op te laten wijzen. Het feit dat we binnenkort een Universitair Medisch Centrum Groningen worden zal daar zeker in positieve zin aan bijdragen.

Verder wil ik alle familie en vrienden bedanken dat jullie maar weer eens begrip moesten opbrengen voor het feit dat Henny nooit tijd heeft. Gelukkig is het de laatste jaren iets verbeterd en dat heb ik dan ook te danken aan Jack. Jack ik wil jou tot slot bedanken voor het feit dat je me altijd steunt in mijn werk en probeert begrip op te brengen voor het feit dat wetenschap niet met een 40-urige werkweek is te volbrengen en dus ook heel veel vrije tijd kost, bedankt.

Mag ik u nu, mede namens Jack, uitnodigen iets met ons te gaan drinken?

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Costerton JW, Stewart PS (2001) Battling biofilms. *Scientific American* 285: 1-9.
2. Zaura-Arite E, Van Marle J, Ten Cate JM (2001) Confocale microscopy study of undisturbed and chlorhexidine-treated dental biofilm. *Journal of Dental Research* 80: 1436-1440.
3. Van Loosdrecht MCM, Lyklema J, Norde W, Zehnder AJB (1990) Influence of interfaces on microbial activity. *Microbial Reviews* 54: 75-87.
4. Gristina AG (1987) Biomaterial centered infection: Microbial adhesion versus tissue intergration. *Science* 237: 1588-1595.
5. Klaenhammer TR (2000) Probiotic bacteria: Today and tomorrow. *Journal of Nutrition* 130: 415S-416S.
6. Busscher HJ, Bruinsma G, Van Weissenbruch R, Leunisse C, Van der Mei HC, Dijk F, Albers FWJ (1998) The effect of buttermilk consumption on biofilm formation on silicone rubber voice prostheses in an artificial throat. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 255: 410-413.
7. Van der Mei HC, Free RH, Elving GJ, Van Weissenbruch R, Albers FWJ, Busscher HJ (2000) Effect of probiotic bacteria on prevalence of yeasts in oropharyngeal biofilms on silicone rubber voice prostheses *in vitro*. *Journal of Medical Microbiology* 49: 713-718.
8. Velraeds MMC, Van de Belt-Gritter B, Busscher HJ, Reid G, Van der Mei HC (2000) Inhibition of uropathogenic biofilm growth on silicone rubber in human urine by lactobacilli - a teleologic approach. *World Journal of Urology* 18: 422-426.
9. Hoekstra W (2002) Bacteriën bestrijden met bacterievirussen: De droom van Félix d'Herelle. *De Academische Boekengids* 32: 9-10.
10. Cars O, Mölsted S, Melander A (2001) Variation in antibiotic use in the European Union. *The Lancet* 357: 1851-1853.
11. De Boer AS, Goettsch W, Horrevorts AM, Nohlmans-Paulssen MKE, Arends JP, Lau CN, De Neeling AJ (2001) Ziekenhuisinfecties met resistente micro-organismen tijdens intensive care: een pilotstudie. *Infectieziekten Bulletin* 12: 187-191.
12. Tiller JC, Liao CJ, Lewis K, Klivanov AM (2001) Designing surfaces that kill bacteria on contact. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98: 5981-5985.
13. Gottenbos B, Van der Mei HC, Klatter F, Nieuwenhuis P, Busscher HJ (2002) *In vitro* and *in vivo* antimicrobial activity of covalently coupled quaternary ammonium silane coatings on silicone rubber. *Biomaterials* 23: 1417-1423.

14. Gómez-Suárez C, Busscher HJ, Van der Mei HC (2001) Analysis of bacterial detachment from substratum surfaces by the passage of air-liquid interfaces. *Applied and Environmental Microbiology* 67: 2531-2537.
15. Van Luyn MJA, Tio RA, Gallego y van Seijen XJ, Plantinga JA, De Leij LFMH, DeJongste MJL, Van Wachum PB (2002) Cardiac tissue engineering: characteristics of in unison contracting two- and three-dimensional neonatal rat ventricle cell (co)-cultures. *Biomaterials* 23: 4793-4801.